

タンパク質の分子動力学計算：分子機械の機能をどこまで明らかにできるか

木寺詔紀（横浜市立大学）

分子細胞生物学を中心とするライフサイエンスにおける計算科学について概観する。

分子生物学は、古典的パラダイム「1 遺伝子 \leftrightarrow 1 機能」という描像に基づいて、ひとつひとつの遺伝子に記述されている生物機能を同定することから始まった。その後、ゲノムプロジェクトに代表される網羅的解析の進展に伴って、パラダイムシフトが起こり、「多遺伝子 \leftrightarrow 統合的機能」というより高次の描像が一般化した。そのような多 \leftrightarrow 多の記述方法としては一般的に、古典的な1対1の関係の拡張として、1 遺伝子をノードとしその因果関係をエッジとするグラフ表現が採用されている。ゲノムやプロテオームなどと呼ばれる研究から産出される大量な情報を処理し、遺伝子群のグラフ構造全体の解析を行おうとする計算科学研究は、情報科学の延長線上にあるバイオインフォマティクスと呼ばれる分野で行われている。

ここでは、そのような生命像をより詳細に生物機能の素過程にまで分解して分析的に捉える研究分野を考える。グラフ表現における機能発現の素過程は、一つのノードとそこに接続する入力と出力のふたつのエッジとして取り出すことができるだろう。実体に即してそれを解釈すれば、ノードで表現される機能発現の主体は遺伝子の核酸配列が翻訳されてできるタンパク質分子であり、入力としてのエッジは情報伝達過程の上流からそのタンパク質に加わる相互作用（酵素であれば基質結合）、出力のエッジは下流のタンパク質への相互作用（反応生成物の放出）を表現している。このように、グラフ表現された生物機能の素過程は、タンパク質分子への外部からの摂動とそれに対する応答として捉えることができる。このような応答としてのダイナミクスを研究するためには、バイオインフォマティクスのような記号の操作ではなく、タンパク質とそれを取りまく環境という分子の実体を対象とするナノ計算科学の手法、主として原子レベルの分解能を持った古典的分子動力学計算を用いる必要がある。

生物機能の素過程である 1 分子のタンパク質の生物機能（分子機能と呼ぶ）が生起する時間は、多くミリ秒をはるかに越える時間スケールを持つため、現状の計算機資源でその全体像を捉えることは困難である。そこで取り得る指針は、以下の3種類があり得る。

(1) 計算時間（< 100 ナノ秒）内に起こる生物現象

ここでは以下の2例をあげる。

定常輸送過程（アクアポリンの水透過）：アクアポリンは膜の内外に水分子を浸透圧に応じて輸送するタンパク質である。このタンパク質は水分子をおよそ1個/ナノ秒という速度で輸送するために、数10ナノ秒のシミュレーションで輸送過程を捉えることができる。

基質結合状態 \rightarrow 非結合状態への運動：基質結合過程は基質の拡散を含むので長時間を要するが、結合状態の構造から基質を取り去って、非結合状態の安定構造への遷移を見るので

あれば、その緩和過程は高々数 10 ナノ秒で完結する。ここでは、アデニル酸キナーゼの例を示す。

(2) 線形応答的描像（平衡状態のシミュレーション）

仮にタンパク質の応答的ダイナミクスが線形の領域にあれば、非摂動状態（平衡状態）のゆらぎの外挿として、応答を予測することが可能となる。実際に、応答が構造全体に及ぶ系については十分な精度を持つことが示されている。例として、鉄結合タンパク質、クエン酸合成酵素、F₁-ATPase を取り上げる。

(3) アンブレラサンプリング

拡張されたサンプリングによって時間の限界を超える試みである。方向を決めれば、Jarzynsky-like なシミュレーションや WHAM などになり、方向を決めなければ generalized ensemble などになる。例として、キモトリプシンインヒビター2 のマルチカノニカル分子動力学計算を示す。

分子細胞生物学的研究とは若干別のカテゴリーに属するが、線状高分子であるタンパク質が機能を発現する一意的な球状構造に折れたたむフォールディング過程は、タンパク質の分子動力学計算における重要な課題である。フォールディングも多くミリ秒を越える現象であり、限定された計算時間で現象に迫るために、以下のようなふたつの方法が使われる。

(4) アンフォールディング

基質結合の問題と同様に、構造形成過程は時間がかかるが、破壊する方向は短時間で追うことができる。高温での α ラクトアルブミンのアンフォールディングシミュレーションを例として示す。

(5) ミニタンパク質のフォールディング

系が小さければ、フォールディング速度は増大することが多い。例として、20 アミノ酸のミニタンパク質 Trp-Cage のフォールディングシミュレーションをグリッド計算機で行った例を上げる。

今後の課題は、第一には、分子機能の研究において上記のように限定された計算対象を拡大することである。二つめは、細胞機能のシミュレーションである。素過程としての 1 分子の応答的ダイナミクスは、グラフ表現に基づいた描像であるが、例えば転写・翻訳・代謝などの細胞内で実際に起こっているより高次の生物機能（細胞機能と呼ぶ）では、多数のタンパク質が離合集散しながら動的に関わる（超分子複合体と呼ぶ）過程であり、上に見たような素過程に還元できない場合が多くある。そのような、離合集散を含めた超分子複合体のダイナミクスをどうシミュレーションで捉えるかが問題となる。